



PCT/FR2004/000723

REC'D 09 JUL 2004
WIPO PCT

20 AVR. 2004

BREVET D'INVENTION

CERTIFICAT D'UTILITÉ - CERTIFICAT D'ADDITION

COPIE OFFICIELLE

Le Directeur général de l'Institut national de la propriété industrielle certifie que le document ci-annexé est la copie certifiée conforme d'une demande de titre de propriété industrielle déposée à l'Institut.

Fait à Paris, le 13 AVR. 2004

Pour le Directeur général de l'Institut
national de la propriété industrielle
Le Chef du Département des brevets

Martine PLANCHE

DOCUMENT DE PRIORITÉ

PRÉSENTÉ OU TRANSMIS
CONFORMÉMENT À LA
RÈGLE 17.1.a) OU b)

INSTITUT
NATIONAL DE
LA PROPRIÉTÉ
INDUSTRIELLE

SIEGE
26 bis, rue de Saint Petersbourg
75800 PARIS cedex 08
Téléphone : 33 (0)1 53 04 53 04
Télécopie : 33 (0)1 53 04 45 23
www.inpi.fr

BEST AVAILABLE COPY

BREVET D'INVENTION

CERTIFICAT D'UTILITÉ

Code de la propriété intellectuelle - Livre VI

REQUÊTE EN DÉLIVRANCE

page 1/2

Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

DB 540 W / 210502

REMISE DES PIÈCES		Réservé à l'INPI
DATE	25 MARS 2003	
LIEU	75 INPI PARIS	
N° D'ENREGISTREMENT	0303602	
NATIONAL ATTRIBUÉ PAR L'INPI		
DATE DE DÉPÔT ATTRIBUÉE PAR L'INPI	25 MARS 2003	
Vos références pour ce dossier (facultatif)		
H151440/34.MN		

1 NOM ET ADRESSE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE
À QUI LA CORRESPONDANCE DOIT ÊTRE ADRESSÉE

CABINET BEAU DE LOMENIE
158, rue de l'Université
75340 PARIS CEDEX 07

Confirmation d'un dépôt par télécopie		<input type="checkbox"/> N° attribué par l'INPI à la télécopie
2 NATURE DE LA DEMANDE		
Demande de brevet		<input checked="" type="checkbox"/>
Demande de certificat d'utilité		<input type="checkbox"/>
Demande divisionnaire		<input type="checkbox"/>
Demande de brevet initiale ou demande de certificat d'utilité initiale		N° _____ Date _____
Transformation d'une demande de brevet européen Demande de brevet initiale		N° _____ Date _____

Cochez l'une des 4 cases suivantes

3 TITRE DE L'INVENTION (200 caractères ou espaces maximum)

"Nouveaux dérivés de benzènesulfonamides et leur utilisation en thérapeutique"

4 DÉCLARATION DE PRIORITÉ OU REQUÊTE DU BÉNÉFICE DE LA DATE DE DÉPÔT D'UNE DEMANDE ANTÉRIEURE FRANÇAISE		Pays ou organisation Date _____ N° _____
		Pays ou organisation Date _____ N° _____
		Pays ou organisation Date _____ N° _____
		<input type="checkbox"/> S'il y a d'autres priorités, cochez la case et utilisez l'imprimé «Suite»
5 DEMANDEUR (Cochez l'une des 2 cases)		
Nom ou dénomination sociale		<input checked="" type="checkbox"/> Personne morale <input type="checkbox"/> Personne physique
Prénoms		
Forme juridique		Société Anonyme
N° SIREN		_____
Code APE-NAF		_____
Domicile ou siège	Rue	9, rue Petitot
	Code postal et ville	21000 DIJON
	Pays	FRANCE
Nationalité		Française
N° de téléphone (facultatif)		N° de télécopie (facultatif)
Adresse électronique (facultatif)		<input type="checkbox"/> S'il y a plus d'un demandeur, cochez la case et utilisez l'imprimé «Suite»



INSTITUT
NATIONAL DE
LA PROPRIÉTÉ
INDUSTRIELLE

26 bis, rue de Saint Pétersbourg
75800 Paris Cedex 08
Téléphone : 33 (1) 53 04 53 04 Télécopie : 33 (1) 42 94 86 54

BREVET D'INVENTION

CERTIFICAT D'UTILITÉ

Code de la propriété intellectuelle - Livre VI

N° 11354



REQUÊTE EN DÉLIVRANCE

page 1/2

Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

DB 540W / 2K

REMISE DES PIÈCES		Réservé à l'INPI
DATE	25 MARS 2003	
LIEU	75 INPI PARIS	
N° D'ENREGISTREMENT	0303602	
NATIONAL ATTRIBUÉ PAR L'INPI		
DATE DE DÉPÔT ATTRIBUÉE PAR L'INPI		
Vos références pour ce dossier (facultatif)		
H151440/34.MN		

Confirmation d'un dépôt par télécopie		<input type="checkbox"/> N° attribué par l'INPI à la télécopie
[2] NATURE DE LA DEMANDE		<input checked="" type="checkbox"/> Cochez l'une des 4 cases suivantes
Demande de brevet		<input checked="" type="checkbox"/>
Demande de certificat d'utilité		<input type="checkbox"/>
Demande divisionnaire		<input type="checkbox"/>
Demande de brevet initiale ou demande de certificat d'utilité initiale		<input type="checkbox"/> N° _____ Date _____
Transformation d'une demande de brevet européen Demande de brevet initiale		<input type="checkbox"/> N° _____ Date _____

[3] TITRE DE L'INVENTION (200 caractères ou espaces maximum)
--

"Nouveaux dérivés de benzènesulfonamides et leur utilisation en thérapeutique"

[4] DÉCLARATION DE PRIORITÉ OU REQUÊTE DU BÉNÉFICE DE LA DATE DE DÉPÔT D'UNE DEMANDE ANTÉRIEURE FRANÇAISE		Pays ou organisation Date _____ N° _____
		Pays ou organisation Date _____ N° _____
		Pays ou organisation Date _____ N° _____
		<input type="checkbox"/> S'il y a d'autres priorités, cochez la case et utilisez l'imprimé « Suite »

[5] DEMANDEUR (Cochez l'une des 2 cases)		<input checked="" type="checkbox"/> Personne morale <input type="checkbox"/> Personne physique
Nom ou dénomination sociale		LABORATOIRES FOURNIER S.A.
Prénoms		
Forme juridique		Société Anonyme
N° SIREN		
Code APE-NAF		
Domicile ou siège	Rue	XXXXXX XXXX XXXX XXXX 42, rue de Longvic
	Code postal et ville	XXXXXX XXXX XXXX XXXX 21300 CHENOYE
	Pays	FRANCE Française
Nationalité N° de téléphone (facultatif)		N° de télécopie (facultatif)

**BREVET D'INVENTION
CERTIFICAT D'UTILITÉ**

REQUÊTE EN DÉLIVRANCE
page 2/2



REMETTEUR DES PIÈCES		Réervé à l'INPI
DATE		
LIEU 25 MARS 2003		
75 INPI PARIS		
N° D'ENREGISTREMENT		
NATIONAL ATTRIBUÉ PAR L'INPI 0303602		

DB 540 W /300301

Vos références pour ce dossier : (facultatif)		J151440/34.MN
6 MANDATAIRE		
Nom		
Prénom		
Cabinet ou Société		CABINET BEAU DE LOMENIE
N °de pouvoir permanent et/ou de lien contractuel		
Adresse	Rue	158, rue de l'Université
	Code postal et ville	75340 PARIS CEDEX 07
Nº de téléphone (facultatif)		01.44.18.89.00
Nº de télécopie (facultatif)		01.44.18.04.23
Adresse électronique (facultatif)		
7 INVENTEUR(S)		
Les inventeurs sont les demandeurs		<input type="checkbox"/> Oui <input checked="" type="checkbox"/> Non Dans ce cas fournir une désignation d'inventeur(s) séparée
8 RAPPORT DE RECHERCHE		
Etablissement immédiat ou établissement différé		<input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
Paiement échelonné de la redevance		Paiement en deux versements, uniquement pour les personnes physiques <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non
9 RÉDUCTION DU TAUX DES REDEVANCES		Uniquement pour les personnes physiques <input type="checkbox"/> Requise pour la première fois pour cette invention (<i>joindre un avis de non-imposition</i>) <input type="checkbox"/> Requise antérieurement à ce dépôt (<i>joindre une copie de la décision d'admission pour cette invention ou indiquer sa référence</i>):
Si vous avez utilisé l'imprimé «Suite», indiquez le nombre de pages jointes		

10 SIGNATURE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE (Nom et qualité du signataire)	Marc NEVANT CPI N° 98.0509	VISA DE LA PRÉFECTURE OU DE L'INPI
		L. MARIELLO

BREVET D'INVENTION
CERTIFICAT D'UTILITÉ

REQUÊTE EN DÉLIVRANCE
page 2/2

REMISE DES PIÈCES		Réervé à l'INPI
DATE		
LIEU 25 MARS 2003		
N° D'ENREGISTREMENT 75 INPI PARIS		
NATIONAL ATTRIBUÉ PAR L'INPI 0303602 DB 540 W		
Vos références pour ce dossier : <i>(facultatif)</i>		J151440/34.MN
16. MANDATAIRE		
Nom		
Prénom		
Cabinet ou Société		CABINET BEAU DE LOMENIE
N °de pouvoir permanent et/ou de lien contractuel		
Adresse	Rue	158, rue de l'Université
	Code postal et ville	75340 PARIS CEDEX 07
N° de téléphone <i>(facultatif)</i>		01.44.18.89.00
N° de télécopie <i>(facultatif)</i>		01.44.18.04.23
Adresse électronique <i>(facultatif)</i>		
17. INVENTEUR (S)		
Les inventeurs sont les demandeurs		<input type="checkbox"/> Oui <input checked="" type="checkbox"/> Non Dans ce cas fournir une désignation d'inventeur(s) séparée
18. RAPPORT DE RECHERCHE		Uniquement pour une demande de brevet, tv compris division et transformation
Établissement immédiat ou établissement différé		<input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
Paiement échelonné de la redevance		Paiement en deux versements, uniquement pour les personnes physiques
19. RÉDUCTION DU TAUX DES REDEVANCES		Uniquement pour les personnes physiques <input type="checkbox"/> Requise pour la première fois pour cette invention (<i>joindre un avis de non-imposition</i>) <input type="checkbox"/> Requise antérieurement à ce dépôt (<i>joindre une copie de la décision d'admission pour cette invention ou indiquer sa référence</i>):
Si vous avez utilisé l'imprimé «Suite», indiquez le nombre de pages jointes		
20. SIGNATURE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE <i>(Nom et qualité du signataire)</i>		Marc NEVANT CPI N° 98.0509
		VISA DE LA PRÉFECTURE OU DE L'INPI
		L. MARIELLO

La présente invention concerne des nouveaux composés de type benzènesulfonamide, leur procédé de préparation et leur utilisation pour obtenir des compositions pharmaceutiques.

Ces nouveaux composés sont utiles en thérapeutique, particulièrement pour le
5 traitement de la douleur.

Art antérieur

On connaît déjà des composés comportant dans leur structure un groupement du type benzènesulfonamide. Par exemple on peut citer selon EP 236 163 et EP 236 164 des dérivés N- α -arylsulfonylaminocarbonyl-p-amidino-phényl-alaninamides qui sont des inhibiteurs sélectifs de la thrombine et sont utiles comme anti-thrombotiques. On connaît aussi, selon EP 614 911, des composés de structure assez proche des précédentes, comportant simultanément un groupe arylsulfamoyle et un groupe phénylamidine substitué, qui ont la propriété de se fixer sur les récepteurs du neuropeptide Y et qui peuvent présenter une utilité pour soigner l'hypertension, l'angine de poitrine, l'athérosclérose, la dépression, l'anxiété, l'inflammation, l'allergie ou les surcharges graisseuses.

EP 558 961 suggère également l'utilisation de composés du type arylsulfonamide d'acides aminés substitués pour le traitement de la thrombose en raison de propriétés anticoagulantes.

20 Des études relatives aux propriétés antithrombotiques de composés présentant dans leur structure un groupe arylsulfonamide et un groupe phénylamidine, ont également été publiées dans Pharmazie 1984 vol. 39 (5) pages 315-317 et Pharmazie 1986 vol 41 (4) p 233-235.

Dans un même domaine d'activité pharmacologique, WO 92/16549 A1 décrit des dérivés de la phénylalanine comportant un groupe arylsulfonamide, qui sont des inhibiteurs de protéinase, notamment des inhibiteurs de la thrombine.

On connaît aussi, selon WO 97/25315, des composés de structure N-(arylsulfonyl)amino-acides, utiles pour traiter les maladies inflammatoires.

Parmi les documents de l'art antérieur proposant des éléments de structure de type arylsulfonamide, on peut citer WO 96/40639, WO 97/24349, WO 98/03503, WO 98/24783 et WO 99/00387, relatifs à des composés antagonistes du récepteur B₂ de la bradykinine. On connaît également des composés antagonistes du récepteur B₁ de la bradykinine, peptidiques ou non peptidiques, selon les documents WO 01/05783, WO 02/099388 et WO 97/09346.

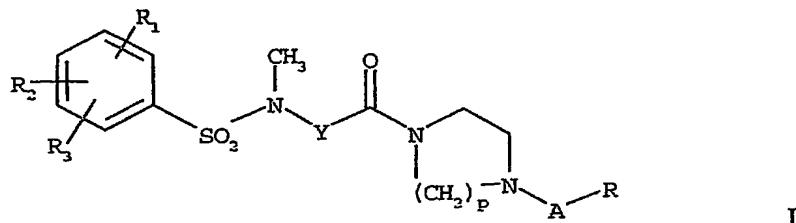
Objet de l'invention

L'invention concerne de nouveaux composés comportant l'enchaînement benzènesulfonamide substitué, lesdits composés étant notamment utiles en tant que principes actifs de médicaments destinés au traitement de la douleur, particulièrement les 5 hyperalgésies et les algésies majeures.

Description

Selon la présente invention, on propose en tant que produit industriel nouveau, un composé de type benzènesulfonamide caractérisé en ce qu'il est choisi parmi l'ensemble constitué par

10 a) les composés de formule :



dans laquelle

R₁, R₂, R₃ représentent chacun indépendamment un ou plusieurs des atomes ou groupes d'atomes choisi(s) parmi l'atome d'hydrogène, les halogènes, les groupes alkyle en C₁-C₃, alcoxy en C₁-C₃, CF₃ ou OCF₃,

15 Y représente un groupe alkylène en C₂-C₅ saturé, éventuellement interrompu par un atome d'oxygène, un groupe alkylène en C₂-C₄ insaturé, ou un groupe -CH₂-CO-NH-CH₂-

A représente une liaison simple ou un groupe -(CH₂)_m-,

20 R représente un hétérocycle azoté saturé, notamment choisi parmi les cycles pyrrolidine, morpholine, pipéridine, quinuclidine, tropane, ou un groupe amine tertiaire, notamment un groupe dialkylamino,

m et p représentent chacun indépendamment 2 ou 3,

b) les sels d'addition des composés de formule I ci-dessus avec un acide.

25 L'invention concerne également, lorsque les composés de formule I comprennent un centre d'asymétrie, chacun des isomères optiques purs ou en mélange, ainsi que leurs sels respectifs ou le mélange de leurs sels.

Selon l'invention, on préconise aussi un procédé pour la préparation des composés de formule I ainsi que de leurs sels d'addition.

On préconise également l'utilisation d'une substance choisie parmi les composés de formule I et leurs sels d'addition non toxiques pour la préparation d'un médicament, utile en thérapeutique humaine ou animale, destiné à la prévention ou au traitement de pathologies liées à la douleur, notamment les hyperalgésies consécutives à un état inflammatoire ou les algésies majeures liées à d'autres états pathologiques tels que, par exemple, le cancer.

Description détaillée

Dans la formule I, on entend par groupe alkyle en C₁-C₃ une chaîne hydrocarbonée ayant de 1 à 3 atomes de carbone, linéaire ou ramifiée. Un tel groupe est 10 notamment un groupe méthyle, éthyle, propyle ou 1-méthyl-éthyle.

Par groupe alcoxy en C₁-C₃, on comprend un groupe OR dans lequel R est un groupe alkyle en C₁-C₃, le terme alkyle ayant la signification donnée ci-dessus. Un tel groupe est par exemple un groupe méthoxy, éthoxy, propoxy ou 1-méthyléthoxy.

Par groupe alkylène en C₂-C₅ saturé, il faut comprendre un groupe -(CH₂)_n- dans lequel n est 2, 3, 4 ou 5 s'il s'agit d'un groupe linéaire ou, par exemple, un groupe -CH(CH₃)-CH₂-CH₂- ou -C(CH₃)₂-CH₂- s'il s'agit d'un groupe ramifié. Dans le cas d'un groupe alkylène interrompu par un atome d'oxygène, on entend par exemple les groupes -CH₂-CH₂-O-CH₂-, -CH₂-O-CH₂-CH₂- ou encore -CH₂-CH₂-O-CH₂-CH₂-.

Par groupe alkylène en C₂-C₄ insaturé, il faut comprendre un groupe comprenant 2 à 4 20 atomes de carbone dont 2 consécutifs sont liés par une liaison éthylénique, par exemple un groupe -CH₂-CH=CH-CH₂-, -CH=CH-CH₂-, -CH=C(CH₃)-CH₂-, CH₂-CH=CH- ou -CH=CH-CH(CH₃)-.

- On entend par halogène un atome de fluor, de chlore ou de brome et, préférentiellement, un atome de fluor ou de chlore.

Par groupe dialkylamino on entend un groupe N(R)₂ dans lequel R est un groupe alkyle en C₁-C₃, le terme alkyle ayant la signification donnée ci-dessus.

Par sels d'addition, on entend les sels d'addition obtenus par réaction d'un composé de formule I contenant au moins une fonction basique sous sa forme non salifiée, avec un acide minéral ou organique. De préférence, il s'agira de sels d'addition pharmaceutiquement acceptables.

Parmi les acides minéraux convenant pour salifier un composé basique de formule I, on préfère les acides chlorhydrique, bromhydrique, phosphorique et sulfurique. Parmi les acides organiques convenant pour salifier un composé basique de formule I, on préfère les acides méthanesulfonique, benzènesulfonique,

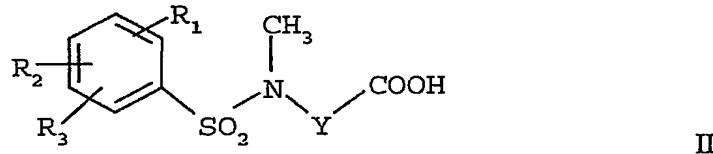


toluènesulfonique, maléique, fumrique, oxalique, citrique, tartrique, lactique et trifluoroacétique.

Parmi les composés selon la présente invention, on préfère ceux dans lesquels R₁ et R₂ représentent un groupe méthyle en position 2,6 sur le cycle aromatique par rapport 5 au groupe sulfonamide. On préfère également ceux dans lesquels Y représente une chaîne alkylène saturée en C₃-C₅ interrompue par un atome d'oxygène, notamment un groupe —(CH₂)₂-O-CH₂-.

Selon l'invention, on préconise un procédé général de préparation des composés selon l'invention ou de leurs sels d'addition, comprenant les étapes consistant à :

10 a) faire réagir un acide de formule :

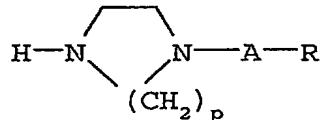


dans laquelle

R₁, R₂ et R₃ représentent chacun indépendamment un atome d'hydrogène ou d'halogène, un groupe alkyle en C₁-C₃, alcoxy en C₁-C₃, CF₃ ou OCF₃,

15 Y représente un groupe alkylène en C₂-C₅ saturé, éventuellement interrompu par un atome d'oxygène, un groupe alkylène en C₂-C₄ insaturé, ou un groupe —CH₂-CO-NH-CH₂-

avec un dérivé de pipérazine ou d'homopipérazine de formule :



20

III

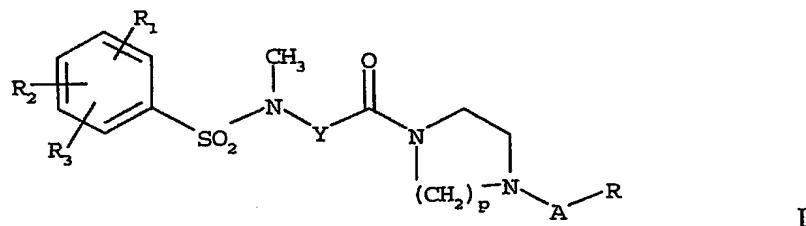
dans laquelle

A représente une liaison simple ou un groupe (CH₂)₂ ou (CH₂)₃, p représente 2 ou 3, et

R représente un groupe amine tertiaire ou un hétérocycle azoté saturé dont l'atome d'azote est tertiaire ou protégé par un groupe amino protecteur, dans un solvant tel que

25 par exemple le tétrahydrofurane, le dichlorométhane ou le diméthylformamide, en présence d'activateurs tels que par exemple l'EDCI (1-(3-diméthylaminopropyl)-3-éthylcarbodiimide), le DIC (diisopropylcarbodiimide) ou le HOAT (1-hydroxy-7-azabenzotriazole), à une température généralement comprise entre la température

ambiante et la température d'ébullition du solvant, pendant environ 2 à 15 heures, pour obtenir l'amide de formule :



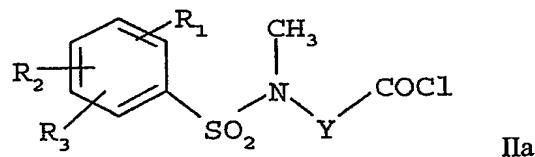
5 dans laquelle R₁, R₂, R₃, Y, p, A et R conservent la même signification que dans les composés de départ,

b) si nécessaire éliminer les groupes aminoprotecteurs, par exemple par action de l'acide trifluoroacétique en présence d'anisole si ledit groupe aminoprotecteur est un groupe Boc (t-Butyloxycarbonyl)

10 c) si nécessaire obtenir un sel d'addition du composé de formule I avec un acide minéral ou organique, selon des mises en œuvre habituelles connues de l'homme du métier.

15 Ce procédé général de préparation d'une fonction amide au départ d'un acide carboxylique et d'une amine peut être modifié pour utiliser des activateurs immobilisés sur une résine insoluble, par exemple des résines à squelette polystyrène supportant des fonctions carbodiimide.

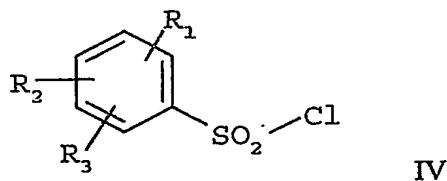
En variante du procédé général décrit ci-dessus, l'acide de formule II peut être transformé intermédiairement en chlorure d'acide de formule IIa,



notamment par action d'un agent de chloration tel que le chlorure d'oxalyle ou le 20 chlorure de thionyle, ledit chlorure d'acide étant ensuite mis en réaction avec l'hétérocycle azoté de formule III, selon une réaction classique conduite dans un solvant et de préférence en présence d'une base organique aprotique telle que par exemple la triéthylamine ou la pyridine, pour obtenir le composé de formule I.

Les acides de formule II dans laquelle Y représente un groupe -CH₂-CH₂-O-CH₂- peuvent être préparés selon un procédé consistant à :

a) faire réagir un chlorure de benzènesulfonyle de formule :

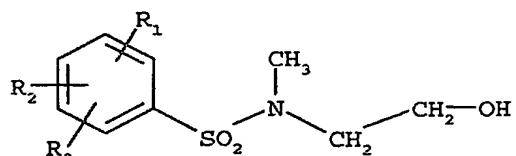


dans laquelle R₁, R₂ et R₃ représentent chacun indépendamment un atome d'hydrogène ou d'halogène, un groupe alkyle en C₁-C₃, alcoxy en C₁-C₃, CF₃ ou OCF₃, avec un aminoalcool de formule



dans un solvant tel que par exemple le dichlorométhane, en présence d'une base organique aprotique comme par exemple la triéthylamine ou la pyridine, à une température comprise entre environ 0 et 50 °C, pendant environ 1 à 3 heures, pour obtenir le sulfonamide de formule :

10

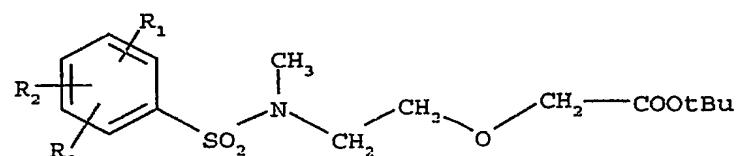


dans laquelle R₁, R₂, R₃ restent inchangés,

15

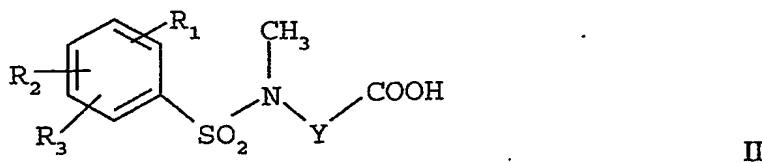
b) faire réagir le composé de formule V obtenu ci-dessus avec un ester de l'acide bromacétique, préférentiellement l'ester *t*-butylique, en présence d'une base comme par exemple la soude et dans un milieu favorable au transfert de phase contenant des sels d'ammonium quaternaire, dans un mélange de solvants tels que l'eau et le toluène, à une température comprise entre environ 0 °C et 40 °C et pendant environ 1 à 5 heures, pour obtenir l'ester de formule :

20



25

c) hydrolyser l'ester de formule VI, par exemple par action de l'acide trifluoroacétique, la réaction étant conduite dans un solvant tel que le dichlorométhane, à une température comprise entre environ 0 °C et 50 °C et pendant environ 1 à 6 heures, pour obtenir l'acide de formule II :



dans laquelle R₁, R₂ et R₃ restent inchangés et Y représente le groupe
-CH₂-CH₂-O-CH₂-.

5 Les dérivés hétérocycliques de formule III sont des composé connus, commercialisés ou décrits dans la littérature, ou peuvent être préparés par une réaction d'amination réductrice entre la pipérazine ou l'homopipérazine et une cétone, par exemple en présence d'isopropoxyde de titane, puis d'un agent réducteur tel que le cyanoborohydride de sodium.

10 L'invention sera mieux comprise à l'aide des exemples de préparation de composés, ainsi que des résultats d'essais pharmacologiques démontrant l'utilité de ces composés en thérapeutique. Ces exemples sont non limitatifs et ne sauraient limiter la portée de l'invention.

15 Parmi les abréviations utilisées dans la description, M signifie mole, mM signifie millimole (10^{-3} mole). THF signifie tétrahydrofurane, DCM signifie dichlorométhane, DMF signifie diméthylformamide, TFA signifie acide trifluoroacétique. Dans le cas de composés présentant un centre d'asymétrie, l'absence d'indication particulière signifie que le composé est sous forme du mélange racémique.

20 PREPARATION I

N (2-hydroxyéthyl)-4-méthoxy-N,2,6-triméthylbenzènesulfonamide

On prépare une solution de 1,76 g (23,4 mM) de 2-(méthylamino)éthanol dans 100 ml de DCM et on ajoute 5,4 g (53 mM) de triéthylamine. Le mélange est refroidi à 0 °C et on ajoute progressivement une solution de 5 g (21,3 mM) de chlorure de 2,6 diméthyl-4-méthoxybenzènesulfonyle dans 50 ml de DCM. Le mélange est ensuite agité pendant 3 heures à température ambiante, puis versé sur 50 ml d'acide chlorhydrique 0,5 N. La phase organique est séparée puis lavée à l'eau, séchée sur sulfate de magnésium et concentrée sous pression réduite. On obtient ainsi 5,8 g du composé attendu sous forme d'une huile incolore (rendement = 100 %).

30 RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ : 6,80 (s, 2H) ; 4,70 (t, 1H) ; 3,80 (s, 3H) ; 3,48 (q, 2H) ; 3,09 (t, 2H) ; 2,69 (s, 3H) ; 2,54 (s, 6H).

PREPARATION II

**Acide [2-[(4-méthoxy-2,6-diméthylphényl)sulfonyl]méthylamino]-éthoxy]acétique,
1,1-diméthyléthyl ester**

On prépare une solution de 4,85 g (17,7 mM) du composé obtenu selon la préparation I dans 100 ml de toluène et on ajoute 1,62 g de chlorure de tetrabutylammonium. Le mélange est refroidi à 0 °C puis on ajoute 100 ml de soude à 35 %, puis, progressivement, 3,95 ml (26,6 mM) de bromacétate de *t*-butyle. Le mélange est agité à température ambiante pendant 2 heures puis la phase organique est séparée par décantation, et lavée à l'eau jusqu'à pH neutre puis séchée sur sulfate de sodium. Après concentration sous pression réduite, on obtient une huile que l'on purifie par chromatographie sur gel de silice en éluant à l'aide d'un mélange cyclohexane/acétate d'éthyle (75/25 ; v/v). On obtient ainsi 6,5 g du composé attendu sous forme d'une huile incolore (rendement = 94 %).

RMN ¹H (250 MHz, DMSO) δ : 6,80 (s, 2H) ; 3,89 (s, 2H) ; 3,80 (s, 3H) ; 3,56
15 (t, 2H) ; 3,21 (t, 2H) ; 2,71 (s, 3H) ; 2,53 (s, 3H) ; 1,41 (s, 9H).

PREPARATION III

Acide [2-[(4-méthoxy-2,6-diméthylphényl)sulfonyl]méthylamino]-éthoxy]acétique

On dissout 6,4 g (16,5 mM) de l'ester obtenu selon la préparation II dans 80 ml de DCM, et on ajoute 8 ml d'acide trifluoroacétique. Le mélange est agité à température ambiante pendant 4 heures, puis concentré sous pression réduite. Le résidu d'évaporation est repris en solution dans 100 ml de soude 1N et la solution obtenue est lavée 2 fois par 30 ml d'acétate d'éthyle, puis acidifiée par une solution N d'acide chlorhydrique et extraite par 2 fois 80 ml d'acétate d'éthyle. La phase organique est lavée à l'eau, séchée sur sulfate de soude et concentrée sous pression. On obtient ainsi l'acide attendu sous forme d'une huile qui cristallise (rendement = 95 %).

F = 82 °C

Exemple 1

30 1-[2-[(4-méthoxy-2,6-diméthylphényl)sulfonyl]méthylamino]-éthoxy]acétyl]-4-[2-(1-pyrrolidinyl)éthyl]pipérazine, bis-trifluoroacétate

On conditionne 482 mg de résine polystyrène greffée cyclohexyldiimide dans 5 ml de THF pendant 20 mn puis on ajoute 100 mg (0,31 mM) d'acide obtenu selon la préparation III en solution dans 2 ml de THF, 37 mg (0,20 mM) de 1-[2-(1-

pyrrolidinyl)éthyl]pipérazine et 2 mg de HOAT (1-hydroxy-7-azabenzotriazole). Le mélange est agité pendant 4 heures à température ambiante puis filtré. La résine est rincée par 4 ml de THF que l'on joint au filtrat. Le filtrat est ensuite agité avec 50 mg de résine Amberlite IRA 400 (sous forme OH⁻), pendant 3 heures. Après filtration, la résine
 5 est rincée par 3 ml de THF que l'on joint au filtrat. Ce filtrat est ensuite traité avec 100 mg de résine polystyrène greffée isocyanate pendant 1 heure. La résine est séparée par filtration et la solution est concentrée sous pression réduite. Le résidu (63 mg) est purifié par chromatographie en phase inverse sur colonne X Terra Prep MS C18 (éluant A : eau + 0,05 % TFA, éluant B : acétonitrile + 0,05 % TFA, gradient : 10 % B (t = 0 à 2 mn) 60
 10 % B (t = 2 à 17 mn) 100 % B (t = 17 mn à 18 mn) ; débit = 25 ml/mn ; détection UV de 120 à 260 nm. Le produit purifié est repris dans 1 ml d'acétonitrile et on le mélange avec 6 ml d'une solution à 1 % d'acide trifluoroacétique dans l'eau. La solution obtenue est ensuite lyophilisée et on obtient 19 mg du sel attendu sous forme d'une huile jaune (rendement = 13 %).

15 RMN ¹H (300 MHz, CD₃CN) δ : 6,74 (s, 2H) ; 4,09 (s, 2H) ; 3,96 (s, 3H) ; 3,70 (m, 1H) ; 3,59 (t, 2H) ; 3,48 (t, 2H) ; 3,33 (m, 5H) ; 3,19 (t, 2H) ; 3,00 (m, 4H) ; 2,72 (s, 3H) ; 2,56 (s, 6H) ; 2,04 (m, 4H).

PREPARATION IV

20 Acide [2-[(2,4,6-triméthylphényle)sulfonyl]méthylamino]éthoxy]-acétique, 1,1-diméthyléthyl ester

En opérant de façon analogue à la préparation II, au départ de N-(2-hydroxyéthyl)-N,2,4,6-tétraméthylbenzènesulfonamide, on obtient l'ester attendu sous forme d'une huile beige (rendement = 98 %).

25 RMN ¹H (250 MHz, DMSO) δ : 7,06 (s, 2H) ; 4,01 (s, 2H) ; 3,58 (t, 2H) ; 3,25 (t, 2H) ; 2,72 (s, 3H) ; 2,51 (s, 6H) ; 2,27 (s, 3H) ; 1,43 (s, 9H).

PREPARATION V

Acide [2-[(2,4,6-triméthylphényle)sulfonyl]méthylamino]éthoxy]-acétique

30 En opérant de façon analogue à la préparation III, au départ du composé obtenu selon la préparation IV, on obtient le produit attendu sous forme d'un solide beige (rendement = 83 %).

F = 58 °C

PREPARATION VI**Acide 4-(3-quinuclidinyl)pipérazine-1-carboxylique, 1,1-diméthyléthyl ester**

On mélange 1 g (8 mM) de quinuclidinone, 1,63 g (8,75 mM) d'ester *t*-butylique de l'acide 1-pipérazinecarboxylique (1-Boc-pipérazine) et 2,71 ml (9,1 mM) 5 d'isopropoxyde de titane et on maintient ce mélange sous agitation pendant 1 heure. On ajoute ensuite 5 ml d'éthanol puis 460 mg (7,3 mM) de cyanoborohydrure de sodium et on agite ce mélange pendant 24 h à température ambiante. On ajoute 25 ml d'eau et agite pendant 15 minutes. Le précipité formé est séparé par filtration et le filtrat est concentré sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice NH₂ en 10 éluant à l'aide d'un mélange toluène/isopropanol (95/5 ; v/v). On obtient ainsi 1 g du composé attendu sous forme d'un solide blanc (rendement = 42 %).

F = 174 °C

PREPARATION VII

15 (3RS)-3-(1-pipérazinyl)-1-azabicyclo [2.2.2] octane
ou : (3(RS)-3-(1-pipérazinyl)quinuclidine).

On prépare une solution de 990 mg (3,35 mM) du composé obtenu selon la préparation VI dans 10 ml d'acide trifluoroacétique et on agite le mélange pendant 30 minutes à 10 °C. On ajoute ensuite 30 ml de toluène et on concentre sous pression 20 réduite. Le résidu est repris dans 25 ml de méthanol et la solution est agitée avec 20 g de résine Amberlite IRA 400 (OH⁻) pendant 1 heure à température ambiante. La résine est 25 séparée par filtration, rincée avec 15 ml de méthanol et les filtrats rassemblés sont concentrés sous pression réduite. On obtient ainsi 530 mg du produit attendu sous forme d'une pâte blanche (rendement = 80 %).

RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ : 2,79 (m, 1H) ; 2,67 (m, 7H) ; 2,50 (m, 2H) ; 2,22 (m, 4H) ; 1,91 (m, 1H) ; 1,85 (m, 1H) ; 1,58 (m, 2H) ; 1,32 (m, 1H) ; 1,22 (m, 1H).

Exemple 2

N-[2-[2-[4-[(3RS)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-1-pipérazinyl]-2-oxo-éthoxy]éthyl]-30 N,2,4,6-tétraméthylbenzènesulfonamide, bis trifluoroacétate

On conditionne pendant 15 mn 250 mg (0,32 mM) de résine polystyrène greffée TFP (tétrafluorophénol) dans 4 ml de DMF. puis on ajoute 4 mg (0,03 mM) de 4-(diméthylamino)pyridine, 103 mg (0,32 mM) d'acide obtenu selon la préparation V et 76 μl (0,48 mM) de diisopropylcarbodiimide. Le mélange est maintenu sous agitation

pendant 18 heures, puis la résine est séparée par filtration, rincée 2 fois par 3 ml de DMF et mise en réaction avec 44 mg (0,225 mM) d'amine obtenue selon la préparation VII, dans 3 ml de DMF. Le mélange est agité pendant 1 heure à température ambiante et la résine est séparée par filtration et rincée par 2 fois 3 ml de DMF. Les filtrats sont rassemblés et traités par 20 mg de résine Amberlite IRA 400 (OH⁻), puis par 20 mg de résine greffée isocyanate, puis concentrée sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie semi-préparative (conditions analogues à celles de l'exemple 1). On obtient ainsi 16 mg du composé attendu sous forme d'un solide blanc (rendement = 8 %).

F = 78-80 °C

10

Exemple 3

N-[2-[2-[4-[(3RS)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-1-pipérazinyl]-2-oxo-éthoxy]éthyl]-4-méthoxy-N,2,6-triméthylbenzènesulfonamide

On mélange 500 mg (1,51 mM) d'acide obtenu selon la préparation III, 319 mg (1,65 mM) de EDCI, 2,26 mg (1,65 mg) de HOAT et 233 µl de triéthylamine dans 10 ml de DMF et on maintient ce mélange réactionnel pendant 30 mn sous agitation à température ambiante. On ajoute ensuite 334 mg d'amine obtenue selon la préparation VII et on agite pendant 20 heures à température ambiante. Le mélange réactionnel est versé sur de l'eau glacée et extrait par le DCM. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium et concentrée sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice greffée NH₂ en éluant avec un mélange toluène/isopropanol (95/5 ; v/v). On obtient ainsi 140 mg du produit attendu sous forme d'une huile incolore (rendement = 18 %).

RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ : 6,80 (s, 2H) ; 4,05 (s, 2H) ; 3,80 (s, 3H) ; 3,53 (t, 2H) ; 2,53 (s, 6H) ; 2,27 (m, 4H) ; 1,90 (m, 2H) ; 1,60 (m, 2H) ; 1,35 (m, 1H) ; 1,20 (m, 1H).

Exemple 4

N-[2-[2-[4-[(3RS)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-1-pipérazinyl]-2-oxo-éthoxy]éthyl]-4-méthoxy-N,2,6-triméthylbenzènesulfonamide, difumarate

On prépare une solution de 137 mg (0,269 mM) du composé obtenu selon l'exemple 3 dans 3 ml de méthanol et on ajoute 62,5 mg (0,538 mM) d'acide fumrique. Le mélange est agité pendant 30 mn puis concentré sous pression réduite. Le résidu est

repris dans 5 ml d'eau et lyophilisé. On obtient ainsi 200 mg du sel attendu sous forme d'une poudre blanche (rendement quantitatif).

F = 86-90 °C

5 Exemple 5

N-[2-[2-[4-[(3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-1-pipérazinyl]-2-oxo-éthoxy]éthyl]-4-méthoxy-N,2,6-triméthylbenzènesulfonamide

On mélange 840 mg (2,53 mM) d'acide obtenu selon la préparation III dans 8 ml de toluène anhydre et 0,1 ml de DMF. On ajoute lentement 0,245 ml (2,81 mM) de chlorure d'oxalyle. Le milieu réactionnel est agité pendant une heure à température ambiante puis concentré sous pression réduite. Le résidu est repris dans 10 ml de toluène et ajouté goutte à goutte à une solution de 0,5 g (2,56 mM) de 3(S)-(1-pipérazinyl)quinuclidine et 0,39 ml (2,81 mM) de triéthylamine dans 10 ml de toluène. Le mélange réactionnel est agité pendant une heure à température ambiante puis on ajoute 2 ml d'éthanol et 10 g de gel de silice pour chromatographie. Les solvants sont chassés sous pression réduite et le produit adsorbé sur la silice est purifié par chromatographie sur gel de silice en éluant à l'aide d'un mélange acétate d'éthyle/éthanol/ammoniaque (6/3/1 ; v/v/v). Les fractions pures sont concentrées sous pression réduite, reprises en solution dans l'acétate d'éthyle, séchées sur sulfate de magnésium et concentrées. On obtient ainsi le composé attendu sous forme d'une huile incolore (rendement = 71 %).

RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ : 6,80 (s, 2H) ; 4,06 (t, 2H) ; 3,80 (s, 3H) ; 3,53 (t, 2H) ; 3,41 (m, 2H) ; 3,31 (m, 2H) ; 3,22 (t, 2H) ; 2,85 (m, 1H) ; 2,69 (s, 3H) ; 2,57 (m, 5H) ; 2,53 (s, 6H) ; 2,27 (m, 4H) ; 1,90 (m, 2H) ; 1,60 (m, 2H) ; 1,35 (m, 1H) ; 1,20 (m, 1H).

Exemple 6

N-[2-[2-[4-[(3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-1-pipérazinyl]-2-oxo-éthoxy]éthyl]-4-méthoxy-N,2,6-triméthylbenzènesulfonamide, fumarate

On dissout 0,84 g (1,65 mM) du composé obtenu selon l'exemple 5 dans 50 ml de méthanol et on ajoute 0,192 g (1,64 mM) d'acide fumrique. Le mélange est agité jusqu'à dissolution complète et concentré sous pression réduite. Le résidu est repris en solution dans 40 ml d'eau, la solution est filtrée et lyophilisée. On obtient ainsi 1 g du sel attendu sous forme d'une poudre blanche (rendement = 97 %).

F = 86 °C

$[\alpha]^{25}_D = -6,5^\circ$ (C = 0,31 ; CH₃OH)

5 **Exemple 7**

N-[2-[2-[4-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-1-pipérazinyl]-2-oxo-éthoxy]éthyl]-4-méthoxy-N,2,6-triméthylbenzènesulfonamide, fumarate

Le mélange racémique obtenu selon l'exemple 3 est séparé par chromatographie sur phase chirale (colonne Chiralpack AD) en éluant avec un mélange hexane/éthanol/isopropanol/acide trifluoroacétique (60/25/15/0,05). Au départ de 500 mg du mélange racémique, on obtient 260 mg d'énanthiomère S et 100 mg d'énanthiomère R. Chaque énanthiomère est mis en solution dans le méthanol et traité par 1 g de résine Amberlite IRA 400 (OH⁻). La solution traitée est filtrée et concentrée sous pression réduite et les composés basiques obtenus sont salifiés par l'acide fumarique, de façon analogue à l'opération décrite pour l'exemple 6. On obtient ainsi 143 mg de l'énanthiomère S et 68 mg de l'énanthiomère R.

F = 84 °C

$[\alpha]^{27}_D = 7,2^\circ$ (C = 0,31 ; CH₃OH)

20 **PREPARATION VIII**

Acide 4-(8-méthyl-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-yl)-1-pipérazine-carboxylique, 1,1-diméthyléthyl ester

En opérant de façon analogue à la préparation VI, au départ de 8-méthyl-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-one (tropinone), on obtient l'ester attendu sous forme d'un solide blanc (rendement = 53 %)

RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ : 3,25 (m, 4H) ; 3,15 (m, 2H) ; 2,51 (m, 2H) ; 2,35 (m, 4H) ; 2,20 (s, 3H) ; 1,92 (m, 3H) ; 1,53 (m, 4H) ; 1,38 (s, 9H).

PREPARATION IX**8-méthyl-3-(1-pipérazinyl)-8-azabicyclo[3.2.1]octane**

En opérant de façon analogue à la préparation VII, au départ du composé obtenu selon la préparation VIII, on obtient le composé attendu sous forme d'une huile jaune
5 (rendement = 99 %).

RMN ^1H (300 MHz, DMSO) δ : 3,70 (m, 2H) ; 3,03 (m, 4H) ; 2,75 (m, 1H) ;
2,61 (m, 4H) ; 2,53 (s, 3H) ; 2,10 (m, 2H) ; 1,75 (m, 6H).

PREPARATION X**10 Acide 4-(1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)hexahydro-1*H*-1,4-diazépine-1-carboxylique,
1,1-diméthyléthyl ester**

En opérant de façon analogue à la préparation VI, au départ d'ester *t*-butylique de l'acide 1-homopipérazinecarboxylique, on obtient le composé attendu sous forme d'une pâte incolore (rendement = 67 %).

15 RMN ^1H (300 MHz, DMSO) δ : 3,34 (m, 4H) ; 2,81-2,35 (m, 11H) ; 1,88 (m, 1H) ; 1,65 (m, 4H) ; 1,39 (s, 9H) ; 1,34 (m, 1H) ; 1,18 (m, 1H).

PREPARATION XI**3-(hexahydro-1*H*-1,4-diazépine-1-yl)-1-azabicyclo[2.2.2]octane**

20 En opérant de façon analogue à la préparation VII, au départ du composé obtenu selon la préparation X, on obtient le composé attendu sous forme d'une huile jaune (rendement = 98 %).

RMN ^1H (250 MHz, DMSO) δ : 3,41 (m, 1H) ; 3,11 (m, 8H) ; 2,96 (m, 1H) ;
2,78 (m, 4H) ; 2,52 (m, 1H) ; 2,24 (m, 1H) ; 1,89 (m, 4H) ; 1,85 (m, 1H) ; 1,62 (m, 1H)

25 En opérant de façon analogue à l'exemple 1, au départ de dérivés de la pipérazine connus, décrits dans la littérature ou décrits ci-dessus, on prépare les exemples suivants :

Exemple 3

30 1-[2-][(4-méthoxy-2,6-diméthylphényl)sulfonyl]méthylamino]éthoxy]acétyl]-4-[3-(1-pyrrolidinyl)propyl]pipérazine, bis-trifluoroacétate
Rendement = 90 % (pâte incolore).

RMN ^1H (300 MHz, CD₃CN) δ : 6,74 (s, 2H) ; 4,12 (s, 2H) ; 3,81 (s, 3H) ; 3,78 (m, 4H) ; 3,62 (t, 2H) ; 3,34 (t, 2H) ; 3,27 (m, 12H) ; 2,73 (s, 3H) ; 2,57 (s, 6H) ; 2,22 (m, 2H) ; 2,03 (m, 4H).

5 **Exemple 9**

1-[2-[(4-méthoxy-2,6-diméthylphényl)sulfonyl]méthylamino]-éthoxy]acétyl]-4-[2-(4-morpholinyl)éthyl]pipérazine, bis-trifluoroacétate

Rendement = 51 % (pâte incolore)

10 RMN ^1H (300 MHz, CD₃CN) δ : 6,75 (s, 2H) ; 4,11 (s, 2H) ; 3,92 (m, 4H) ; 3,81 (s, 3H) ; 3,76 (m, 4H) ; 3,61 (t, 2H) ; 3,48 (m, 4H) ; 3,35 (t, 2H) ; 3,27 (m, 8H) ; 2,72 (s, 3H) ; 2,57 (s, 6H).

Exemple 10

15 1-[2-[(4-méthoxy-2,6-diméthylphényl)sulfonyl]méthylamino]-éthoxy]acétyl]-4-[2-(1-pipéridinyl)éthyl]pipérazine, bis-trifluoroacétate

Rendement = 92 % (pâte incolore)

20 RMN ^1H (300 MHz, CD₃CN) δ : 6,74 (s, 2H) ; 4,10 (s, 2H) ; 3,81 (s, 3H) ; 3,81 (m, 4H) ; 3,61 (t, 2H) ; 3,40 (m, 2H) ; 3,34 (m, 4H) ; 3,24 (m, 4H) ; 3,09 (m, 4H) ; 2,74 (s, 3H) ; 2,57 (s, 6H) ; 1,90 (m, 4H) ; 1,64 (m, 2H).

20

Exemple 11

1-[2-[(4-méthoxy-2,6-diméthylphényl)sulfonyl]méthylamino]-éthoxy]acétyl]-4-[3-(1-pipéridinyl)propyl]pipérazine, bis-trifluoroacétate

Rendement = 85 % (pâte incolore).

25 RMN ^1H (300 MHz, CD₃CN) δ : 6,74 (s, 2H) ; 4,10 (s, 2H) ; 3,96 (s, 3H) ; 3,80 (m, 2H) ; 3,60 (t, 2H) ; 3,50 (m, 4H) ; 3,30 (t, 2H) ; 3,15 (m, 2H) ; 3,10 (m, 4H) ; 2,80 (m, 4H) ; 2,75 (s, 3H) ; 2,55 (s, 6H) ; 2,20 (m, 2H) ; 1,93 (m, 5H) ; 1,37 (m, 1H).

Exemple 12

30 1-[2-[(4-méthoxy-2,6-diméthylphényl)sulfonyl]méthylamino]-éthoxy]acétyl]-4-[3-(diméthyl-amino)propyl]pipérazine, bis-trifluoroacétate

Rendement = 74 % (pâte incolore)

RMN ^1H (300 MHz, CD₃CN) δ : 6,74 (s, 2H) ; 4,11 (s, 2H) ; 3,81 (s, 3H) ; 3,78 (m, 4H) ; 3,63 (t, 2H) ; 3,31 (t, 2H) ; 3,22 (m, 4H) ; 3,15 (m, 4H) ; 2,81 (s, 6H) ; 2,74 (s, 3H) ; 2,57 (s, 6H) ; 2,23 (m, 2H).

En opérant de façon analogue aux exemples 3 et 4, au départ de dérivés de 5 pipérazine ou d'homopipérazine décrits ci-dessus, on prépare les exemples suivants :

Exemple 13

4-méthoxy-N,2,6-triméthyl-N-[2-[2-[4-(1-méthyl-4-pipéridinyl)-1-pipérazinyl]-2-oxoéthoxy]éthyl]benzènesulfonamide, bis trifluoroacétate

10 Rendement = 74 % (pâte incolore)

RMN ^1H (300 MHz, CD₃CN) δ : 6,74 (s, 2H) ; 4,11 (s, 2H) ; 3,81 (s, 3H) ; 3,80 (m, 4H) ; 3,77 (d, 2H) ; 3,64 (m, 2H) ; 3,55 (m, 1H) ; 3,34 (t, 2H) ; 3,26 (m, 4H) ; 3,01 (m, 2H) ; 2,79 (s, 3H) ; 2,74 (s, 3H) ; 2,57 (s, 6H) ; 2,29 (m, 4H).

15 **Exemple 14**

4-méthoxy-N,2,6-triméthyl-N-[2-[2-[4-(8-méthyl-8-azabicyclo[3.2.1]-oct-3-yl)-1-pipérazinyl]-2-oxoéthoxy]éthyl]benzènesulfonamide, fumarate

Rendement = 62 % (solide blanc)

F = 88-90 °C

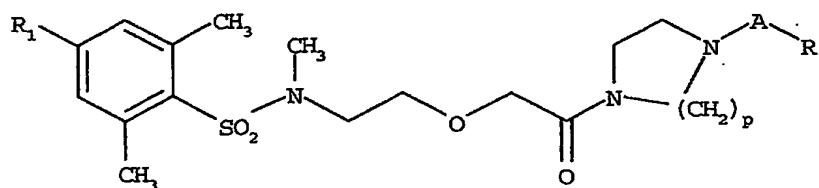
20

Exemple 15

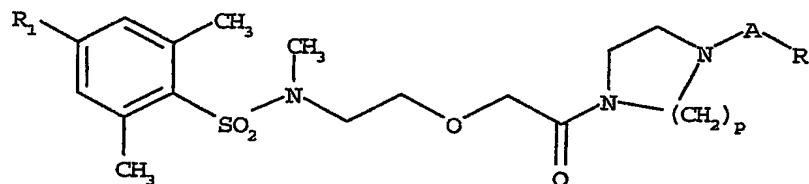
1-(1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)hexahydro-4-[[2-[(4-méthoxy-2,6-diméthylphényl)sulfonylméthylamino]éthoxy]acétyl]-1*H*-1,4-diazépine, fumarate

Rendement = 47 % (solide blanc)

25 F = 90 °C

Tableau I

Ex.	R ₁	p	A	R	sel
1	-O-CH ₃	2	(CH ₂) ₂		TFA
2	-CH ₃	2	(CH ₂) ₂		TFA
3	-O-CH ₃	2	(CH ₂) ₂		(base)
4	-O-CH ₃	2	(CH ₂) ₂		Fumarate
5	-O-CH ₃	2	(CH ₂) ₂		(base)
6	-O-CH ₃	2	(CH ₂) ₂		Fumarate
7	-O-CH ₃	2	(CH ₂) ₂		Fumarate
8	-O-CH ₃	2	(CH ₂) ₃		TFA
9	-O-CH ₃	2	(CH ₂) ₂		TFA

Tableau I

Ex.	R_1	p	A	R	sel
1	$-\text{O-CH}_3$	2	$(\text{CH}_2)_2$		TFA
2	$-\text{CH}_3$	2	-		TFA
3	$-\text{O-CH}_3$	2	-		(base)
4	$-\text{O-CH}_3$	2	-		Fumarate
5	$-\text{O-CH}_3$	2	-		(base)
6	$-\text{O-CH}_3$	2	-		Fumarate
7	$-\text{O-CH}_3$	2	-		Fumarate
8	$-\text{O-CH}_3$	2	$(\text{CH}_2)_3$		TFA
9	$-\text{O-CH}_3$	2	$(\text{CH}_2)_2$		TFA

10	-O-CH ₃	2	(CH ₂) ₂		TFA
11	-O-CH ₃	2	(CH ₂) ₃		TFA
12	-O-CH ₃	2	(CH ₂) ₃	-N(CH ₃) ₂	TFA
13	-O-CH ₃	2	(CH ₂) ₃		TFA
14	-O-CH ₃	2	(CH ₂) ₃		Fumarate
15	-O-CH ₃	3	(CH ₂) ₃		Fumarate

Dans le tableau qui précède, TFA signifie que le composé se présente sous forme d'un sel avec l'acide trifluoroacétique.

Activité biologique

5 Les composés de la présente invention ont été évalués pour leur propriété analgésique dans le test de douleur induite par le formaldéhyde chez la souris (Shibata, M., Ohkubo, T., Takahashi, H. & R. Inoki. Modified formalin test: characteristic biphasic pain response. *Pain*, 38, 347-352). En résumé, une administration de formaldéhyde (0,92 % dans le sérum physiologique) est effectuée dans la patte arrière et la durée de léchage, 10 qui reflète l'intensité de la douleur, est enregistrée de 0 à 5 min (1ère phase) et de 15 à 30 min (2nde phase) après l'injection. Selon ce test, le pourcentage d'inhibition de la seconde phase de léchage induite par le formaldéhyde est de 43% pour le composé de l'exemple 4 administré par voie orale à la dose de 3 mg/kg et de 40 % pour le composé de l'exemple 6 administré par voie orale à la dose de 1 mg/kg.

15 Ces résultats témoignent d'une baisse très sensible de la douleur après administration des composés.

10	-O-CH ₃	2	(CH ₂) ₂		TFA
11	-O-CH ₃	2	(CH ₂) ₃		TFA
12	-O-CH ₃	2	(CH ₂) ₃	-N(CH ₃) ₂	TFA
13	-O-CH ₃	2	-		TFA
14	-O-CH ₃	2	-		Fumarate
15	-O-CH ₃	3	-		Fumarate

Dans le tableau qui précède, TFA signifie que le composé se présente sous forme d'un sel avec l'acide trifluoroacétique.

Activité biologique

5 Les composés de la présente invention ont été évalués pour leur propriété analgésique dans le test de douleur induite par le formaldéhyde chez la souris (Shibata, M., Ohkubo, T., Takahashi, H. & R. Inoki. Modified formalin test: characteristic biphasic pain response. *Pain*, 38, 347-352). En résumé, une administration de formaldéhyde (0,92 % dans le sérum physiologique) est effectuée dans la patte arrière et la durée de léchage, 10 qui reflète l'intensité de la douleur, est enregistrée de 0 à 5 min (1ère phase) et de 15 à 30 min (2nde phase) après l'injection. Selon ce test, le pourcentage d'inhibition de la seconde phase de léchage induite par le formaldéhyde est de 43% pour le composé de l'exemple 4 administré par voie orale à la dose de 3 mg/kg et de 40 % pour le composé de l'exemple 6 administré par voie orale à la dose de 1 mg/kg.

15 Ces résultats témoignent d'une baisse très sensible de la douleur après administration des composés.

Suite aux résultats de l'essai précédent, les composés selon l'invention ont été soumis à un test visant à démontrer leur mode d'action et mettant en jeu le récepteur B₁ de la bradykinine.

Ce test utilise la veine ombilicale humaine et est réalisé selon le protocole 5 suivant :

Des cordons ombilicaux humains de 15-25 cm de long sont récupérés juste après la délivrance et placés immédiatement dans un flacon contenant une solution de Krebs de composition (en mM) : NaCl 119, KCl 4,7, KH₂PO₄ 1,18, MgSO₄ 1,17, NaHCO₃ 25, CaCl₂ 2,5, Glucose 5,5, EDTA 0,026 puis stockés à 4°C.

10 Le cordon est disséqué sous solution de Krebs afin de dégager la veine ombilicale. La veine est nettoyée de tout tissu adhérent et coupée en petits anneaux de 3-4 mm de large. L'endothélium est enlevé précautionneusement par introduction dans la lumière du vaisseau d'un fin cathéter n°1, rendu légèrement abrasif.

Afin d'induire l'expression du récepteur B₁ de la bradykinine, les segments de 15 veine sont mis à incuber à 37°C dans une cuve de 25 ml pendant 16 heures dans un milieu de culture EMEM oxygéné par un mélange 95% O₂ + 5% CO₂ auquel on ajoute des antibiotiques : pénicilline 10 000 UI/ml et streptomycine 10 000 UG/ml. Le lendemain, les anneaux de veine sont montés sur un support en acier inoxydable, relié à un capteur isométrique et placés dans une cuve à organes isolés de 8 ml thermostatée à 20 37°C, contenant de la solution de Krebs oxygénée par un mélange 95% O₂ + 5% CO₂.

Après une période de repos d'une heure pendant laquelle les anneaux sont rincés 5 à 6 fois avec la solution de Krebs (maintenue à 37°C pendant toute la manipulation et oxygénée par le mélange 95% O₂ + 5% CO₂), la veine est soumise progressivement à une tension de 1 g. Lorsque la tension est stable, après 45 minutes environ, la solution de 25 Krebs est remplacée par une solution hyperpotassique (KPSS : à température de 37°C) de même composition, mais contenant du KCl 125 mM et pas de NaCl.

Après une série de rinçages, repos et réajustement de la tension, la contraction maximale de chaque segment est déterminée par une nouvelle dépolarisation avec la solution de KPSS.

30 Après une nouvelle période de repos pendant laquelle la tension à 1 g est réajustée constamment, les composés suivants sont ajoutés dans le bain d'organe isolé : Mépyramine (1 µM), Atropine (1 µM), Indométacine (3 µM), LNA (30 µM), Captopril (10 µM), DL-Thiorphan (1 µM) et Nifédipine (0,1 µM).

20 minutes après, la molécule à tester ou le solvant de la molécule est ajouté dans le bain d'organe isolé. Les molécules sont étudiées à 10 µM ; si une molécule présente un degré d'activité suffisant, elle est étudiée à des concentrations plus faibles (ex : 1 – 0,1- 0,01 µM).

5 Après 15 minutes d'incubation, les segments de veine sont contractés par l'ajout de concentrations croissantes de des-Arg10-Kallidin (0,1 nM à 30 000 nM) dans la cuve.

Les EC₅₀ (concentrations effectives d'agonistes requises pour produire 50% de la réponse maximale obtenue avec le KPSS) sont calculées par la méthode des moindres carrés.

10

Le pK_B = [-logK_B] est obtenue à partir de l'équation :

$$K_B = [A] / (\text{concentration ratio}-1)$$

où [A] est la concentration d'antagoniste et la (concentration ratio) représente le rapport entre l'EC₅₀ en présence d'antagoniste, et l'EC₅₀ en l'absence d'antagoniste.

15

Selon ce test, les composés selon l'invention cités dans la description présentent un pK_B supérieur à 7.

20

Les composés de la présente invention sont utiles pour le traitement de diverses formes de douleur telles que l'hyperalgésie inflammatoire, l'allodynie, la douleur neuropathique associée, par exemple, au diabète, à des neuropathies (constriction du nerf sciatique, lombalgies), à toute forme de traumatisme, à une intervention chirurgicale (extraction dentaire, ablation des amygdales), à une cystite interstitielle, à une maladie inflammatoire du colon, à un cancer.

25

Les composés de la présente invention peuvent aussi être utiles pour traiter toute pathologie associée à un recrutement de neutrophiles comme par exemple, le syndrome de détresse respiratoire aiguë, le psoriasis, les obstructions pulmonaires chroniques, les maladies inflammatoires du colon, la polyarthrite rhumatoïde.

L'activité des composés selon l'invention, mise en évidence au cours des tests biologiques, est significative de propriétés antalgiques et permet d'envisager leur utilisation en thérapeutique.

30

Selon l'invention, on préconise l'utilisation des composés définis par la formule I, ainsi que de leurs sels avec des acides non toxiques, de préférence leurs sels pharmaceutiquement acceptables, en tant que principes actifs de médicaments destinés à un traitement chez les mammifères, notamment chez l'homme, vis à vis de la douleur ou

20 minutes après, la molécule à tester ou le solvant de la molécule est ajouté dans le bain d'organe isolé. Les molécules sont étudiées à 10 µM ; si une molécule présente un degré d'activité suffisant, elle est étudiée à des concentrations plus faibles (ex : 1 – 0,1-0,01 µM).

5 Après 15 minutes d'incubation, les segments de veine sont contractés par l'ajout de concentrations croissantes de des-Arg10-Kallidin (0,1 nM à 30 000 nM) dans la cuve.

Les EC₅₀ (concentrations effectives d'agonistes requises pour produire 50% de la réponse maximale obtenue avec le KPSS) sont calculées par la méthode des moindres carrés.

10 Le pK_B = [-logK_B] est obtenue à partir de l'équation :

$$K_B = [A] / (\text{concentration ratio}-1)$$

où [A] est la concentration d'antagoniste et la (concentration ratio) représente le rapport entre l'EC₅₀ en présence d'antagoniste, et l'EC₅₀ en l'absence d'antagoniste.

15 Selon ce test, les composés selon l'invention cités dans la description présentent un pK_B supérieur à 7.

20 Les composés de la présente invention sont utiles pour le traitement de diverses formes de douleur telles que l'hyperalgésie inflammatoire, l'allodynie, la douleur neuropathique associée, par exemple, au diabète, à des neuropathies (constriction du nerf sciatique, lombalgies), à toute forme de traumatisme, à une intervention chirurgicale (extraction dentaire, ablation des amygdales), à une cystite interstitielle, à une maladie inflammatoire du colon, à un cancer.

25 Les composés de la présente invention peuvent aussi être utiles pour traiter toute pathologie associée à un recrutement de neutrophiles comme par exemple, le syndrome de détresse respiratoire aiguë, le psoriasis, les obstructions pulmonaires chroniques, les maladies inflammatoires, notamment les maladies inflammatoires du colon, la polyarthrite rhumatoïde.

L'activité des composés selon l'invention, mise en évidence au cours des tests biologiques, est significative de propriétés antalgiques et permet d'envisager leur utilisation en thérapeutique.

30 Selon l'invention, on préconise l'utilisation des composés définis par la formule I, ainsi que de leurs sels avec des acides non toxiques, de préférence leurs sels pharmaceutiquement acceptables, en tant que principes actifs de médicaments destinés à un traitement chez les mammifères, notamment chez l'homme, vis à vis de la douleur ou

de certaines maladies généralement caractérisées par une migration massive de neutrophiles.

Parmi les maladies qui peuvent être traitées au moyen d'une administration d'une quantité thérapeutiquement efficace d'au moins l'un des composés de formule I, on peut 5 citer les hyperalgésies inflammatoires, les douleurs neuropathiques, les douleurs associées à un traumatisme ou à un cancer, les maladies inflammatoires du côlon, la polyarthrite rhumatoïde, le psoriasis, les obstructions pulmonaires chroniques ou le syndrome de détresse respiratoire aiguë.

L'invention concerne également une méthode de traitement de la douleur ou des 10 maladies sus-mentionnées qui consiste à administrer, à un sujet en ayant besoin, une quantité thérapeutiquement efficace de composé de formule I.

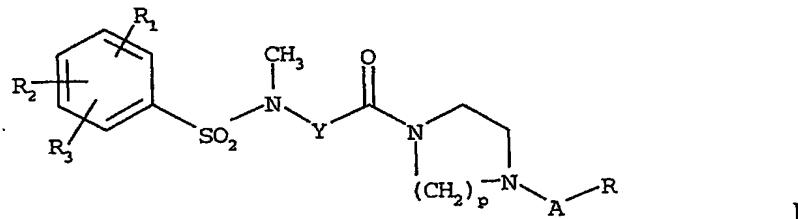
La dose de principe actif dépend du mode d'administration et du type de pathologie ; elle est généralement comprise entre 0,05 et 10 mg/kg du sujet à traiter. En fonction du traitement envisagé, les composés de formule I ou leurs sels pourront être 15 associés à d'autres principes actifs, et seront formulés avec des excipients couramment utilisés.

Dans le but d'obtenir une action rapide, notamment lorsqu'il s'agit de traiter une douleur aiguë, le mode d'administration du médicament se fera de préférence par injection, par exemple par voie intramusculaire ou sous-cutanée. Dans le cas de douleurs 20 chroniques, l'administration du médicament peut être faite par le moyen de formulations galéniques communes, par exemple par voie orale sous forme de gélules ou de comprimés dans lesquels un composé selon l'invention est associé à des excipients connus de l'homme du métier, ou sous forme d'un patch adhésif dans lequel un composé selon l'invention est formulé avec des excipients connus de l'homme du métier pour 25 favoriser le passage transdermique du principe actif.

REVENDICATIONS

1. Composé dérivé de benzènesulfonamide, caractérisé en ce qu'il est choisi parmi l'ensemble constitué par :

5 a) les composés de formule :



dans laquelle

R₁, R₂, R₃ représentent chacun indépendamment un ou plusieurs des atomes ou groupes d'atomes choisi(s) parmi l'atome d'hydrogène, les halogènes, les groupes alkyle en C₁-

10 C₃, alcoxy en C₁-C₃, CF₃ ou OCF₃,

Y représente un groupe alkylène en C₂-C₅ saturé, éventuellement interrompu par un atome d'oxygène, un groupe alkylène en C₂-C₄ insaturé, ou un groupe -CH₂-CO-NH-CH₂-

A représente une liaison simple ou un groupe -(CH₂)_m-,

15 R représente un hétérocycle azoté saturé, notamment choisi parmi les cycles pyrrolidine, morpholine, pipéridine, quinuclidine, tropane, ou un groupe amine tertiaire, notamment un groupe dialkylamino,

m et p représentent chacun indépendamment 2 ou 3,

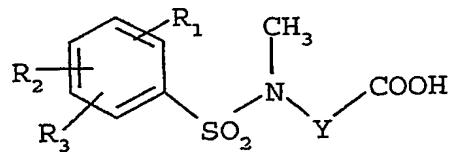
b) les sels d'addition des composés de formule I ci-dessus avec un acide.

20 2. Composé selon la revendication 1 caractérisé en ce que Y représente un groupe alkylène saturé en C₃-C₅ interrompu par un atome d'oxygène, préférentiellement un groupe -CH₂-CH₂-O-CH₂-.

3. Composé selon la revendication 1 ou 2, caractérisé en ce que R₁ et R₂ représentent un groupe méthyle en position 2,6 sur le cycle aromatique.

25 4. Procédé de préparation d'un composé de formule I tel que défini à la revendication 1, et de ses sels d'addition, comprenant les étapes consistant à :

a) faire réagir un acide de formule :



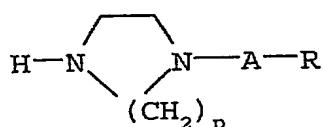
II

dans laquelle

R₁, R₂ et R₃ représentent chacun indépendamment un atome d'hydrogène ou d'halogène, un groupe alkyle en C₁-C₃, alcoxy en C₁-C₃, CF₃ ou OCF₃,

5 Y représente un groupe alkylène en C₂-C₅ saturé, éventuellement interrompu par un atome d'oxygène, un groupe alkylène en C₂-C₄ insaturé, ou un groupe -CH₂-CO-NH-CH₂-

avec un dérivé de pipérazine ou d'homopipérazine de formule :



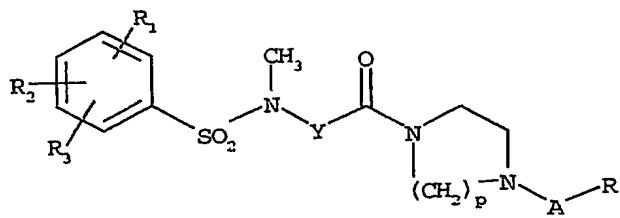
III

10

dans laquelle

A représente une liaison simple ou un groupe (CH₂)₂ ou (CH₂)₃, p représente 2 ou 3, et R représente un groupe amine tertiaire ou un hétérocycle azoté saturé dont l'atome d'azote est tertiaire ou protégé par un groupe amino protecteur, dans un solvant,

15 en présence d'activateurs, à une température comprise entre la température ambiante et la température d'ébullition du solvant, pendant environ 2 à 15 heures, pour obtenir l'amide de formule :



I

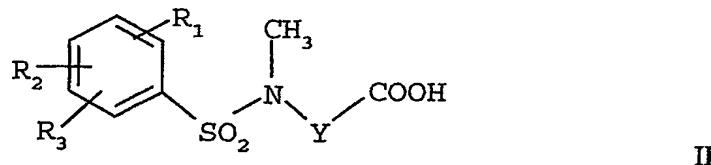
20 dans laquelle R₁, R₂, R₃, Y, p, A et R conservent la même signification que dans les composés de départ,

b) si nécessaire éliminer les groupes aminoprotecteurs,

c) si nécessaire obtenir un sel d'addition du composé de formule I avec un acide minéral ou organique.

25 5. Procédé de préparation d'un composé de formule I tel que défini à la revendication 1, et de ses sels d'addition, comprenant les étapes consistant à :

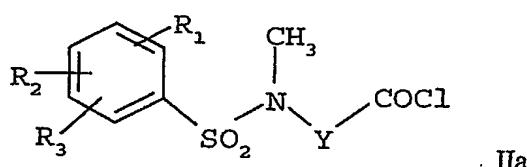
a) faire réagir un acide de formule :



dans laquelle

R₁, R₂ et R₃ représentent chacun indépendamment un atome d'hydrogène ou d'halogène,
 5 un groupe alkyle en C₁-C₃, alcoxy en C₁-C₃, CF₃ ou OCF₃,
 Y représente un groupe alkylène en C₂-C₅ saturé, éventuellement interrompu par un
 atome d'oxygène, un groupe alkylène en C₂-C₄ insaturé, ou un groupe
 -CH₂-CO-NH-CH₂-,
 avec un agent de chloration, pour obtenir le chlorure d'acide de formule :

10



b) faire réagir le chlorure d'acide de formule IIa avec une amine de formule III,
 pour obtenir le composé de formule I,

c) si nécessaire obtenir un sel d'addition du composé de formule I avec un acide
 minéral ou organique.

15

6. Composition thérapeutique, caractérisée en ce qu'elle renferme, en association
 avec au moins un excipient physiologiquement acceptable, au moins un composé de
 formule I selon l'une des revendications 1 à 3, ou l'un de ses sels d'addition
 pharmaceutiquement acceptables avec un acide.

20

7. Utilisation d'un composé de formule I selon l'une des revendications 1 à 3 ou de
 l'un de ses sels d'addition pharmaceutiquement acceptables avec un acide, pour la
 préparation d'un médicament destiné au traitement de la douleur.

8. Utilisation d'un composé de formule I selon l'une des revendications 1 à 3 ou
 de l'un de ses sels d'addition pharmaceutiquement acceptables avec un acide, pour la
 préparation d'un médicament destiné au traitement de maladies inflammatoires.

BREVET D'INVENTION

CERTIFICAT D'UTILITÉ

Code de la propriété intellectuelle - Livre VI

DÉPARTEMENT DES BREVETS

26 bis, rue de Saint Pétersbourg
75800 Paris Cedex 08
Téléphone : 01 53 04 53 04 Télécopie : 01 42 93 59 30

DÉSIGNATION D'INVENTEUR(S) Page N° 1.../2...

(Si le demandeur n'est pas l'inventeur ou l'unique inventeur)

Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

DB 113 W /260899

Vos références pour ce dossier <i>(facultatif)</i>	1H151440 0034 FR BN/MN.VF
N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL	03 03602
TITRE DE L'INVENTION (200 caractères ou espaces maximum) Nouveaux dérivés de benzènesulfonamides et leur utilisation en thérapeutique	

LE(S) DEMANDEUR(S) :

LABORATOIRES FOURNIER S.A.

DESIGNE(NT) EN TANT QU'INVENTEUR(S) : (Indiquez en haut à droite «Page N° 1/1» S'il y a plus de trois inventeurs, utilisez un formulaire identique et numérotez chaque page en indiquant le nombre total de pages).

Nom		BARTH	
Prénoms		Martine	
Adresse	Rue	20, rue Claude Deschault	
	Code postal et ville	21380	ASNIERES-LES-DIJON
Société d'appartenance (<i> facultatif </i>)			
Nom		BONDoux	
Prénoms		Michel	
Adresse	Rue	7, rue des Montereys	
	Code postal et ville	21121	FONTAINE-LES-DIJON
Société d'appartenance (<i> facultatif </i>)			
Nom		DODEY	
Prénoms		Pierre	
Adresse	Rue	10, rue des Champs d'Aloux	
	Code postal et ville	21121	FONTAINE-LES-DIJON
Société d'appartenance (<i> facultatif </i>)			
DATE ET SIGNATURE(S) DU (DES) DEMANDEUR(S) OU DU MANDATAIRE (Nom et qualité du signataire)		le 5 avril 2004	
Marc NEVANT CPI N° 98-0509			

DÉPARTEMENT DES BREVETS

26 bis, rue de Saint Pétersbourg
75800 Paris Cedex 08
Téléphone : 01 53 04 53 04 Télécopie : 01 42 93 59 30

BREVET D'INVENTION

CERTIFICAT D'UTILITÉ

Code de la propriété intellectuelle - Livre VI

DÉSIGNATION D'INVENTEUR(S) Page N° 2.../2..

(Si le demandeur n'est pas l'inventeur ou l'unique inventeur)

Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

DB 113 W /260899

Vos références pour ce dossier (facultatif)		1H151440 0034 FR BN/MN.VF	
N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL		03 03602	
TITRE DE L'INVENTION (200 caractères ou espaces maximum) Nouveaux dérivés de benzènesulfonamides et leur utilisation en thérapeutique			
LE(S) DEMANDEUR(S) : LABORATOIRES FOURNIER S.A.			
DESIGNE(NT) EN TANT QU'INVENTEUR(S) : (Indiquez en haut à droite «Page N° 1/1» S'il y a plus de trois inventeurs, utilisez un formulaire identique et numérotez chaque page en indiquant le nombre total de pages).			
Nom		MASSARDIER	
Prénoms		Christine	
Adresse	Rue	5, rue Nicolas Frochot	
	Code postal et ville	21000	DIJON
Société d'appartenance (facultatif)			
Nom		THOMAS	
Prénoms		Didier	
Adresse	Rue	22, Impasse du Vert Village	
	Code postal et ville	21850	SAINT APOLLINAIRE
Société d'appartenance (facultatif)			
Nom		LUCCARINI	
Prénoms		Jean-Miche	
Adresse	Rue	9, rue de Cronstadt	
	Code postal et ville	21000	DIJON
Société d'appartenance (facultatif)			
DATE ET SIGNATURE(S) DU (DES) DEMANDEUR(S) OU DU MANDATAIRE (Nom et qualité du signataire)		le 5 avril 2004	
Marc NEVANT			
CPI N° 98-0509			

FR/FR 04/08/723



This Page is inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- BLACK BORDERS
- IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT OR DRAWING
- BLURED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- GRAY SCALE DOCUMENTS
- LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- REPERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning documents *will not* correct images problems checked, please do not report the problems to the IFW Image Problem Mailbox